Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Ceelen.

Ueber die Gewebsveränderungen beim Typhus abdominalis und ihre Beziehungen zu den immunisatorischen Vorgängen.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Rhein. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 12. Dezember 1927
von
Manfred Schnaase
aus
Christberg i. Westpr.

Bonn 1928
Paul Kubens, Buchdruckerei, Blücherstraße 19.

Gedruckt mit Genehmigung
der Hohen medizinischen Fakultät
der Universität
zu Bonn.

Referent: Prof. Dr. Ceelen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Elias Metschnikoff (1) hat als erster systematisch die Immunitätsleistungen aus der Tätigkeit bestimmter Zellen abgeleitet, seiner Phagocyten. Die wichtigste Bedeutung der Makrophagen unter ihnen erkennt er in der Fähigkeit dieser Zellen, artfremde und geschädigte körpereigene Zellen aufzunehmen und durch Fermente zu verdauen, eben solche Fermente (Hämolysine, Agglutinine, Ambozeptoren) in Körpersäfte abzugeben und die Erreger bestimmter Infektionskrankheiten z. B. der Tuberkulose aufzunehmen. Metschnikoff's Ansichten über die Bedeutung der Makrophagen bei der Antikörperbildung gründen sich auf eigene Versuche (Hämolysine, Agglutinine) und auf solche von Pfeiffer und Marx (2), A. Wassermann und Takaki (3), welche 1898 in makrophagenreichen Organen (Milz, Lymphdrüsen u. a.) den stärksten Gehalt an Antikörpern gegen Cholera und Typhus fanden. Mit z. T. neuen Methoden sind diese Arbeiten weitergeführt worden, seit das Makrophagensystem (Metschnikoff) zum reticuloendothelialen System (R. E. S.) von Aschoff und seinem Schüler Kiyono umgeändert und erweitert wurde. So bestätigten Bieling und Isaak (4) das Ergebnis von Arbeiten Metschnikoff's (1899) u. a., wonach die Hämolysine und Hämagglutinine in Makrophagenorganen gebildet werden. Ferner fanden diese Autoren, dass die Agglutination und Hämolyse fremder Erythrocyten deutlich herabgesetzt waren, wenn die Funktion des R. E. S. durch Speicherung und Milzexstirpation eingeschränkt wurde. Siegmund (5) fand das gleiche bei Anwendung verschie-

denartiger speicherungsfähiger Stoffe und ferner eine Herabsetzung oder Aufhebung der Bildung von Bakterineagglutininen und Präzipitinen je nach dem Grad der funktionellen Einschränkung des R.E.S. Dieseund andere gleichlautende Ergebnisse, z. B. über die Bildung von Bakteriotropinen von Neufeld und Meyer (6), verlieren ihre Bedeutung nicht durch Arbeiten, welche eine verstärkte Antikörpererzeugung bei gleicher Versuchsanordnung bewiesen. Seit Rosenthal und Fischer (7) ist mehrfach darauf hingewiesen worden. Die Reaktionsweise des R. E. S. hängt von dem Grad der Reizung oder dem Grad der Lähmung ab. Eigenschaften des eingeführten Speicherstoffes (Löslichkeitsverhältnisse, chemische Reaktion), der Weg des Speicherstoffes (Blutbahn, Lymphbahn), Tierart (wechselnder Reichtum, wechselnde Verteilung reticuloendothelialer Elemente), der Funktionszustand der in Frage kommenden Zellen (Ernährung, Sensibilisierung durch Vorbehandlung mit speicherfähigen Stoffen)- das alles sind Faktoren, deren Bedeutung für den Erfolg des Experimentes mehr oder weniger gut bekannt ist.

Neben diesen und anderen speziellen Leistungen des R. E. S. bei der Immunität im weiten Sinne hat man die Beziehung dieses Zellsystems gemeinhin zur Widerstandfähigkeit des tierischen und menschlichen Organismus gegen Infektionen untersucht. So fand Siegmund (8) bei Tieren, die mit den verschiedensten Stoffen gespeichert waren, eine deutliche Resistenzsteigerung gegenüber einer nachfolgenden Infektion. Dabei ist zu betonen, dass die Funktionen des R. E. S. nur einen Teil der Abwehrmassnahmen ausmachen. Einerseits beteiligen sich Blutplättchen und Blutzellen, — so bei akuten Infektionen besonders die Granulocyten, — und andererseits wird bestimmten mesenchymalen Zellen, welche Aschoff (9) nicht zum

R. E. S. auch im »weiteren Sinne« rechnet, hier eine gewichtige Bedeutung beigemessen. Das von Aschoff morphologisch begrenzte R. E. S. wird überhaupt von manchen Autoren nur insofern anerkannt, als es den leistungsfähigsten Teil des gesamten Mesenchyms ausmacht. Wie weit das »ruhende« Mesenchym der »Aktivierung« (Siegmund) fähig ist, steht allgemein nicht fest. Neuerdings wird durch Gerlach und Finkeldey (10) in Uebereinstimmung mit Aschoff der Ansicht von Oeller u. a. widersprochen, welche eine starke Beteiligung der Lungenendothelien an Abwehrvorgängen annehmen. Es kann hier nur auf wenige Arbeiten über das histologische Verhalten von Zellen besonders des R. E. S. oder »aktiven Mesenchyms« bei Infektionskrankheiten eingegangen werden. In der Reaktion dieser Zellen erkennt man den Grad der Abwehrleistung des infizierten Organismus. Aschoff's Phthise-Arbeiten, welche die Zusammenhänge zwischen exsudativen Formen und dem jungfräulichen Organismus, andererseits den proliferativen Formen und dem immunisierten Organismus erwiesen, und die Untersuchungen von Metschnikoff, Lubarsch, Rössle über die Abhängigkeit des wechselnden Entzündungsablaufes vom Immunitätsgrad sind hier grundlegend. Kuczynski (11) immunisierte Mäuse mit wenig virulenten Streptococcen und fand als morphologischen Ausdruck für die gegen nachfolgende Infektion mit virulenten Kokken eintretende Resistenzsteigerung ausser plasmazellulären Reaktionen auch Wucherung von Adventitiazellen und Reticulumzellen. Siegmund (12) betont die Uebereinstimmung der »rein histiocytären« lokalen Reaktionen bei Entzündungsversuchen an immunisierten Tieren mit den allgemeinen Reaktionen des aktiven Mesenchyms beim Immuntier. Die Veränderungen an den Reticuloendothelien der Leber

solcher Tiere beschreibt er als Kernschwellung, Vermehrung des Protoplasmas, das feinschaumige Strukturen oder grössere Vakuolen besitzt, und Wucherungen der Zellen. Diese Zellen enthalten oft Trümmer von Bakterien und Erythrocyten ; ihr Kern ist bald hell, rund oder eingeschnürt, bald dunkel. Mitosen weist Siegmund in den sesshaften Endothelien und in den dunkelkernigen losgelösten Zellen nach. Diese und andere Befunde vergleicht er mit entsprechenden Veränderungen am R. E. S. beim Menschen. Es liessen sich bei ausgewählten pyämischen Coccenerkrankungen dieselben Aktivierungen des Endothels in Leber und Milz feststellen wie bei der experimentellen aktiven Immunisierung. Stärkste Beteiligung der Reticuloendothelien auch beim Menschen ist Siegmund ein Kennzeichen dafür, dass der Organismus bei eintretender Infektion nicht auf der Höhe der Abwehr stand, wohl aber abwehrbereit und -fähig war. Weniger ausgeprägte Reaktionen treten nach ihm bei hoch resistenten Individuen im Verlauf einer langwährenden Sepsis auf, während bei hemmungslos verlaufenden Infektionen jede Endothelmobilisierung, wenigstens in der Leber, fehlt. Diese Untersuchungen Siegmund's sind neuerdings von Scheyer (13) weitergeführt, welcher Befunde am R. E. S. bei der menschlichen Puerperalsepsis in Beziehung zu den Zelleistungen verschieden resistenter Versuchstiere setzt. Auch Scheyer führt die gut, schlecht oder gar nicht reagierenden Formen des Puerperalfiebers auf die verschiedene Reaktionsfähigkeit des R. E. S. zurück. Oeller (14), welcher den gleichen Standpunkt vertritt, hat besonders am Beispiel des Typhus klinische Symptome von der wechselnden Abwehrkraft des Organismus abgeleitet und damit dieses Forschungsgebiet der Beurteilung des Krankheitsablaufes nutzbar gemacht.

Mit dem Typhus abdominalis ist ein Beispiel aus einer Gruppe von Krankheiten genannt, bei welchen die Beteiligung von Zellen des R. E. S. ganz besonders stark ist. Es sind die infektiösen Granulome. Zu ihnen gehören besonders Tuberkulose, Syphilis, Lymphogranulomatose, Lepra, Rhinosclerom, Mycosis fungoides, ferner Aktinomykose und Rotz, die meist zu Eiterungen neigen, und wahrscheinlich auch die Leucämien. Mit an erster Stelle ist aber der Typhus zu nennen, dessen Eigenart unter den infektiösen Granulomen auf seinem mehr akuten Verlauf beruht. Da der Typhus abdominalis die Organe des hämatopoetischen Systems (Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten) vorzugsweise befällt, ist er eine Systemerkrankung. (Ceelen 15). Die Veränderungen am R. E. S. bei dem typhösen Prozess sind als umschriebene, herdförmige Bildungen, als Typhusknötchen, und als diffus ausgebreitete Wucherungen festzustellen. Es besteht wohl kein Zweifel mehr darüber, dass die Eigenart der Typhusknötchen, wo auch immer sie auftreten, auf der Beteiligung von Zellen des R. E. S. an ihrem Aufbau beruht. Ihre Entstehung wird auf eine örtlich vermehrte Bildung von Endotoxinen zurückgeführt, ihre Bedeutung wird als defensive Reaktion gegen die örtliche Schädigung des Parenchyms durch Endotoxine erkannt. Die echten Typhusknötchen — herdförmige Parenchymnekrosen ohne Beteiligung von Zellen des R. E. S. gehören nicht zu ihnen — sind also Herde von Granulationsgewebe und bedingen in ihrem multiplen Auftreten den besonderen morphologischen Charakter des Typhus eben als eines der infektiösen Granulome.

Die Knötchenbildung stellt aber quantitativ zumeist den geringeren Teil der Zellwucherungen dar, selbst wenn, wie beim Darm, eine diffus ausgebreitete Infiltration als Ergebnis des Zusammenflusses vieler

umschriebener Granulationsherde angesehen wird. (Gräff 16). Einen grösseren Umfang nehmen die mehr allgemeinen Veränderungen der Reticuloendothelien und Reticulumzellen von Milz, Leber, Lymphknoten ein, ferner der Histiocyten, die in den genannten Organen weniger hervortreten als im Darm, schliesslich der Splenocyten. Daraus geht hervor, dass es für eine Betrachtung der defensiven Zellreaktionen überhaupt notwendig ist, die herdförmigen Wucherungen nur als Sonderfall der allgemeinen Veränderungen am R. E. S. anzusehen. Es fragt sich nur, ob die morphologisch erkennbaren Abwehrmassnahmen des Organismus hiermit erschöpft sind, und ob wirklich Abwehrmassnahmen vorliegen.

Nach den Zellen des R. E. S. verdienen vor allen Dingen Gefässendothelien in den beteiligten Organen Beachtung und zwar im wesentlichen Venenendothelien. Dass sie sich in Form von knötchenförmigen Wucherungen sogar recht häufig am typhösen Prozess beteiligen, ist von Prof. Ceelen (15) nachgewiesen worden, der endophlebitische Herde in grösseren Milzvenen, im Darm und mesenterialen Lymphknoten beschrieben hat. Eine allgemeine Beteiligung von Endothelien neben der umschriebenen scheint Mallory (17) anzunehmen. Er gibt zwar nicht eindeutig an, ob er ausser den Reticuloendothelien von Milz, Leber, Lymphknoten, Knochenmark auch noch andere Endothelzellen als Bildungsstätte seiner »Endothelial Leucocytes« ansieht, deutet aber darauf hin, wenn er neben der Anhäufung von »Endothelleucocyten« in Lymphgefässen, Lymphspalten Blutgefässen des Darmes z. B. ebenda Mitosen der Endothelzellen beschreibt. Gräff (16) lehnt eine Beteiligung der Lymphgefässendothelien des Darmes ab und nimmt nur eine »alterative Schwellung« an. Aschoff (9) ist der Meinung, dass für die Mono-

cytose des Typhus wohl nur die Reticuloendothelien in Frage kämen.

Bei der Prüfung einer diffusen Beteiligung von Blut- und Lymphgefässendothelien beim Typhus wird man sich bewusst sein müssen, dass spezifische morphologische Ergebnisse nicht zu erwarten sind. Ebenso wenig wie man an zwei oder drei Zellen des R. E. S., die aus einem Typhusknötchen stammen, die Krankheit erkennen kann, ist dies bei der Betrachtung einiger Endothelien möglich. Es genügt, Veränderungen zu finden; ob sie bei anderen Erkrankungen in gleicher Weise vorkommen, ist für eine Betrachtung allgemeiner Zellreaktionen ohne Belang, denn wir wissen über die Beziehung der Zellform zu ihrer spezifischen Abwehrleistung nichts sicheres. In allen vom Typhus ergriffenen Organen findet man, dass Endothelien von Blut- und Lymphgefässen in wechselnder Weise geschwollen sind. Für die Untersuchung von Gefässendothelien sind Milz, Darm, mesenteriale Lymphknoten, für die Untersuchung von Lymphgefässendothelien Darm und mesenteriale Lymphknoten am besten geeignet. Endothelien von Arterien sind so selten geschwollen, dass sie wenig Interesse erwecken. Kapillar- und Venenendothelien bilden im Querschnitt des Gefässes bald einen Ring gleichmässig vergrösserter, blasskerniger Zellen; bald sind nur einige grosse, blasse, zart getüpfelte Kerne im Verband der übrigen klein- und dunkelkernigen Zellen erkennbar; bald fällt nur ein einziger blasser Endothelkern von doppelter oder dreifacher Normalgrösse ins Auge; bald zeigt der Endothelring im Gegensatz zu benachbarten keine Veränderungen. In weniger häufigen Fällen haben die geschwollenen Endothelkerne bis siebenfache Normalgrösse. Täuschungen durch wechselnde Schnittrichtung vermag man durch Vergleich zu entgehen. Grösse und Farbe

solcher geschwollener Kerne sind bei Immersionsvergrösserung kaum zu übersehen. Je grösser die Pulpa- und Trabekelvenen der Milz, die Venen aller Schichten des Darmes, die Parenchym- und Kapselvenen der Lymphknoten sind, desto seltener wird die Endothelschwellung. Ihr wechselndes Verhalten trifft für alle Stadien der Erkrankung zu. Beim Darm wird die Beteiligung der Venen- und Kapillarendothelien abseits von dem typhösen Prozess geringer. Weiter sind in den genannten Venen häufig Wucherungsbilder zu sehen. Blasskernige, meist plasmaarme, losgelöste und mehr oder weniger abgerundete Endothelien liegen dem Endothelring auf oder hängen durch einen Plasmastrang mit ihm zusammen. Eben solche Zellen liegen häufig im Lumen. Künstlich abgesprengte Endothelien haben einen dunklen Kern; ausserdem ist dann der Endothelsaum defekt. Weniger häufig, aber nicht selten, findet man plasmareiche, blasskernige Endothelien, vom Verband losgelöst oder in Loslösung begriffen. Runden sie sich ab, so sind sie von blasskernigen Histiocyten oder Reticuloendothelien schwer zu unterscheiden. Diese wandern vielfach durch die Wände von Kapillaren und Venen und können beim Eintritt ins Lumen mit proliferierenden Endothelien verwechselt werden, zumal da auch der Plasmagehalt der vom R. E. S. stammenden Zellen wechselt. Eine Unterscheidung ist durch die Kerngrösse bisweilen möglich. Man kann nicht selten die kleineren, runden, blassen Kerne der Histiocyten im adventitiellen Gewebe, in der Gefässwand, im Lumen unterscheiden von den grösseren, blassen, gleichfalls runden Kernen der sich vom Verband lösenden Endothelzellen. Der Plasmagehalt ist nicht selten bei beiden Zellarten der gleiche. Ebensolche plasmareiche Endothelzellen wurden vereinzelt oder in Haufen dicht bei oder auf endophlebitischen Wucherungen

beobachtet, von denen sie abgestossen oder losgerissen waren. Auch in Kapillaren sah man hin und wieder grosse blasse, mehr oder weniger abgerundete Zellen bei unregelmässig geschwollenem Endothelring, die nicht als Histiocyten sondern als Endothelzellen angesehen werden mussten. Aufnahme von Zellen (Cystophagie) durch plasmareiche, in Ablösung begriffene Endothelien war mehrmals sehr wahrscheinlich. Mitosen von Endothelien wurden in den meisten Präparaten nicht gesehen; wo sie auftraten, kamen sie gehäuft vor und zugleich mit Mitosen von Lymphgefässendothelien. Auf überstürzte Abstossung von Gefässendothelien dürften sicherlich viele der kleinen Blutungen zurückzuführen sein, für welche zumeist »toxische Wandschädigung« als Grund angegeben wird.

Schwellung der Lymphbahnendothelien — Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien sind hier gemeint, nicht Sinusendothelien — ist innerhalb der typhösen Prozesse regelmässig zu beobachten und nimmt in der weiteren Nachbarschcft ab. Die ovalen, runden oder eingedellten Kerne können sehr gross werden, sechs- bis achtfache Lymphocytengrösse wurde häufig an ihnen beobachtet. Je grösser der feingetüpfelte Kern ist, desto schwächer ist seine Färbung. Der Plasmagehalt wechselt. Meist umgibt den Kern ein stärker oder ganz zart gefärbter, schmaler Saum, der oft überhaupt nicht erkennbar ist, seltener ist der Plasmaleib um den Kern so breit wie dieser. Viele Zwischenformen hinsichtlich des Plasmagehaltes und der Plasmafärbung kommen vor, sodass eine Unterscheidung gegenüber blasskernigen Histiocyten oft sehr schwer ist. Der grosse Kernumfang der Lymphbahnendothelien gibt einen Anhalt, ferner der Umstand, dass sie widerstandsfähiger sind. In Nekrosme, wo man nur noch wenig erhaltene Histiocyten findet,

liegen die geschwollenen Lymphbahnendothelien mit mehr oder weniger Plasma haufen- oder zugweise erhalten da. Auch bei beginnender oder fortgeschrittener typhöser Schwellung stellen sie einen nicht geringen Teil der Zellen dar. In grösseren Haufen findet man sie zuweilen zwischen den beiden Muskelschichten des Darmes. Wie schon erwähnt wurde, sind Mitosen nur selten, dann aber gehäuft zu beobachten.

Es ergibt sich also, dass dem Verhalten der Zellen des R. E. S. entsprechend beim Typhus neben der knötchenförmigen eine diffuse Wucherung von Venenendothelien der befallenen Organe vorkommt. Die Venenendothelien können danach neben den Reticuloendothelien Quelle der typhösen Monocytose sein. Wucherung der Kapillar- Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien erkrankter Organe ist wahrscheinlich, wenn auch schwer zu beweisen. Seltenheit von Mitosenbildern spricht jedenfalls nicht gegen eine Wucherung. Denn abgesehen davon, dass auch in Wucherungsherden von Zellen des R. E. S. Mitosen nur selten zu sehen sind und jedenfalls in keinem Verhältnis zur Zahl der vermehrten ortsansässigen Zellen stehen, ist die Frage nach der Bedeutung mitotischer Teilung bei entzündlicher Neubildung überhaupt nicht geklärt. Periodisch auftretende Mitosenbildung scheint für die genannten Gefässendothelien beim Typhus von Bedeutung zu sein.

Die wechselnde Beteiligung oder Beanspruchung dieser Endothelien geht aus dem verschiedenartigen Verhalten ihrer Zellbestandteile hervor.

Weiterhin ist die aufgeworfene Frage zu untersuchen, wie die morphologisch erkennbaren Zellveränderungen als Abwehrmassnahmen des Organismus zu beurteilen sind. Es wurde schon hinsichtlich der Entstehung darauf hingewiesen, dass die

Bildung von Typhusknötchen durch lokal vermehrtes Auftreten von Endotoxinen erklärt wird. Bakterienbefunde innerhalb von Knötchen sind nicht sehr häufig und nur bei nekrobiotischen erhoben worden. Bisweilen lagen die gefundenen Bakterien ausserhalb von Knötchen. Immer ist an postmortale Vermehrung zu denken (Lit. bei Faber 18). Demgegenüber hat Ceelen (15) Typhusbazillen hin und wieder innerhalb von frischen Endothelknötchen gefunden. Hierbei ist zu erwägen, ob nicht ein stärkerer Reiz durch Endotoxine als bei gewöhnlichen Typhusknötchen dazu gehört, um Endothelwucherungen hervorzurufen. Für Bakteriophagie haben bei menschlichem Typhus scheinbar weder die Knötchen noch die diffusen Wucherungen eine Bedeutung. Es finden sich über Bakteriophagie keine Angaben in der Literatur. Also wird beim Typhus für die an der Abwehr beteiligten Zellen nur Toxinabsorption und Sekretion von Fermenten: Bakteriolysinen, Antitoxinen als spezifische Funktion in Frage kommen. Wie diese beiden Leistungen erfolgen, und welche Bedeutung die umschriebenen und diffusen Wucherungen von Zellen des R. E. S. und von Endothelien für sie haben, lässt sich morphologisch nicht beurteilen. Dass auch eine diffuse Beteiligung gewöhnlicher Endothelien bei Abwehrprozessen überhaupt von Bedeutung ist, geht aus den Arbeiten und Bemerkungen über Bakteriophagie dieser Zellen und ihrer Steigerung bei erhöhter Widerstandfähigkeit hervor.

Obwohl also über die spezifischen Leistungen der beim Typhus an der Abwehr beteiligten Zellen nichts Sicheres ausgesagt werden kann, ist doch die hervorragende Beteiligung der Zellen des R. E. S.,

zum mindesten am Abwehrvorgang, nicht zu bezweifeln. Die allgemeinen Kenntnisse über Abwehrleistungen des R. E. S., die Wucherung seiner Zellen im Gegensatz zum Untergang von Parenchymzellen (hauptsächlich Lymphocyten) beim Typhus und im Gefolge der Typhusschutzimpfung (Askanazy 19), das wechselnde Verhalten der Zellbestandteile, zu dem die erwähnten Befunde von Siegmund (12) eine Parallele darstellen, sprechen nachdrücklich dafür. Aus ähnlichen Gründen muss auch eine Beteiligung der beschriebenen Endothelzellen am Abwehrvorgang angenommen werden.

Neben wechselnder Grösse, Färbbarkeit und Gestalt der Kerne, Reichtum und Färbbarkeit des Plasmas sind es besonders die Zelleinschlüsse, die zur Beobachtung der einzelnen Zellen des R. E. S. im Zusammenhang mit ihrer Abwehrleistung auffordern. Wiederum ist auch diese Cytophagie *) inso-

*) Die Wortbildungen »Phagocytose« und »phagocytieren« werden in diesen Zeilen nicht angewandt. Marchand lehnt (Krehl-Marchand. Handb. d allg. Path. Bd. 4. 1. Abt. 1924. S. 608) beide mit gutem Grund ab, indem er das Zeitwort »phagocytieren« eine »ungeheuerliche Bildung« nennt.« »Phagocytose« ist eben so unschön wie falsch, da man dem Sinn der »Leucocytose« entsprechend an »Vermehrung von Phagocyten« denkt, wenn man zum ersten Mal von »Phagocytose« reden hört. Marchand schlägt »Cytophagie« vor. Das bedeutet aber soviel wie »Aufnahme von Zellen«, kennzeichnet also nur einen Teil der Fresstätigkeit. Zur Verfügung steht das Zeitwort φαγειν gleich fressen. Das entsprechende Substantiv wäre »Phagie« wie Ektomie von εκτέμνειν usw. Im folgenden wird hier »Cytophagie« — Bakteriophagie, Neuronophagie usw. sind entsprechende Bildungen — in dem beschriebenen Sinne angewandt werden. Cytophagen sind demnach ein Gruppe der Phagocyten.

fern nicht spezifisch, als sie eine Begleiterscheinung vieler Infektionskrankheiten sein kann. Aber sie kann beim Typhus einen so grossen Umfang annehmen, wie er bei anderen Infektionskrankheiten nicht beobachtet wird. Daher erblickt Mallory hier einen bis zu einem gewissen Grade spezifischen Vorgang in der Cytophagie. Mallory (17) schreibt (Seite 165): »The morphologie evidence strongly favors the view that the endothelial leucocytes take up and digest these various cells, not because the latter have been injured by toxins but because they are needed for nutritive purposes by the endothelial leucocytes in the praeparation of an antitoxin to neutralize the typhoid toxin.« In der Tat werden sehr verschiedenartige Zellen von den »Histiocyten« (Gräff 16) aufgenommen. Wenn im folgenden von Histiocyten die Rede ist, sind damit alle an typhösen Prozessen beteiligten Zellen des R. E. S. im Sinne von Gräff gemeint, und nicht die Histiocyten Aschoff's als die beweglichen Zellen des Bindegewebes. Auch sollen unter Histiocyten der Abkürzung halber solche Zellen verstanden werden, die keine Cystophagie ausgeübt haben. Dass von ihnen Lymphocyten, Erythrocyten, Leucocyten gesondert oder vermischt beim Typhus aufgenommen werden können, ist bekannt. Aber es gibt auch nicht wenig Histiocyten, die ihres gleichen fressen. Offenbar sind solche »Histiocytophagen« (Hiph) *) neben

*) In der Literatur sind die Ausdrücke »Erythrophagen« »Erythrocytophagen« usw. neben einander gebräuchlich. Wenn man »Erythrophagen« als Vorbild für entsprechende Wortbildungen benutzt, kommt man zu »Lymphophagen« und »Histiophagen«, also »Lymph- und Gewebsfressern«. Das ist nicht gemeint.

Lymphocytophagen (Lyph) von älteren Autoren zum Teil als vielkernige Typhuszellen angesehen worden. Man findet nicht selten Histiocyten, die einen anderen Histiocyten mit deutlichem Plasmaleib in sich beherbergen. Aber auch diejenigen zahlreichen Zellen müssen als Hiph oder Lyph angesehen werden, bei denen ein oder mehrere runde, kleine, helle, und ein ovaler grosser dunkler kurz zwei und mehr verschiedene Histiocytenkerne im Plasma neben einander liegen. Die Entscheidung, welches der Eigenkern der Zelle ist, kann nicht immer gefällt werden und ist nur dann sicher, wenn ein Kern im Gegensatz zu den anderen keine Zerfallserscheinungen aufweist. Es kann aber nicht geleugnet werden, dass es auch mehrkernige Histiocyten gibt. Wenn zwei gleichgrosse, gleichgefärbte und- getüpfelte Kerne semmelförmig neben einander liegen und das Plasma über ihren aneinanderstossenden Flächen bisweilen eingezogen ist, kann ein Hiph nicht angenommen werden. Solche zweikernigen Histiocyten kommen in seltenen Fällen vor, nicht nur in Lymphknoten, wie Gräff angibt, sondern auch in anderen typhös erkrankten Organen.

Gefressene Lymphocyten und Erythrocyten sind neben dem oft hellen Histiocytenkern leicht zu erkennen. Leuph sind bisweilen sicher zu beurteilen, bisweilen aber schwer, nämlich wenn die Kernsegmente auch zerschnürte Lymphocytenkerne darstellen können worauf Askanazy (19) aufmerksam macht Während in vielen Lehrbüchern und grossen Arbeiten viel-

---

Der Eindeutigkeit wegen muss daher an Erythrocytophagen, Leucocytophagen, Histiocytophagen festgehalten werden. Für diese so langen Wortbildungen seien in den folgen Zeilen die Abkürzungen »Eryph, Lyph, Leuph, Hiph« gestattet.

fach die Ansicht vertreten wird, dass nur geschädigte Blutzellen von Phagocyten aufgenommen werden, muss einzelnen Autoren (Ponfick, u. A.) beigepflichtet werden, welche auch unveränderte Blutzellen in Phagocyten beschreiben. Mallory (17) nimmt hierzu nicht eindeutig Stellung. Es ist auch bei der oft grossen Zahl gefressener unveränderter Blutzellen zuweilen schwer zu entscheiden, ob neben ihnen auftretende Zerfallsformen aufgenommen oder auf intrazelluläre Veränderung zurückzuführen sind.

Mallory gibt an, dass im Darmgewebe und in mesenterialen Lymphknoten hauptsächlich Lyph., aber auch Leuph, in der Milz und Leber Eryph, gelegentlich Lyph und Leuph., und im Knochenmark hauptsächlich Eryph gefunden werden. Bei den vorliegenden Untersuchungen fanden sich die grössten Mengen von Phagocyten als Lyph in Lymphknoten und Darm, als Eryph in den Milzen, wo sie zuweilen bis zwanzig und mehr Erythrocyten aufgenommen hatten. Lyph, Hiph und Mischformen waren im Milzgewebe zumeist seltener. Aber bisweilen waren die Lyph und Ly-Eryph ungefähr in gleicher Anzahl vorhanden wie die reinen Eryph. Leuph wurden kaum beobachtet. Im Darm und in mesenterialen Lymphknoten fanden sich meist Lyph und Hiph, daneben Eryph und Mischformen, seltener Leuph. In der Leber war die Cytophagie ebenso wie im Knochenmark meist nicht so stark ausgeprägt. In beiden Organen standen die Eryph an erster Stelle. Mischformen, Lyph und Hiph wurden in der Leber nicht so häufig angetroffen.

Die Zahl der Cytophagen lag fast immer unter der Zahl der reinen Histiocyten, besonders dann, wenn alle Schnitte eines Organes berücksichtigt wurden. Am Rand von Nekrosen in Darm und Lymphknoten lagen häufig mehr Cytophagen als Histiocyten. In

der Subserosa und Muskulatur über einer infiltrierten Submucosa war das Verhältnis von Histiocyten zu Cytophagen oft zu gunsten der Cytophagen verschoben im Vergleich zu benachbarten Bezirken, wo die Submucosa wenig infiltriert war. Wo ein grösseres Angebot von fressbaren Zellen vorlag, z. B. bei Blutungen, waren die Cytophagen oft vermehrt. Alle diese Erscheinungen liessen sich nicht finden, wenn entweder die Zahl der Histiocyten überhaupt gering war, oder wenn die Histiocyten wenig Plasma besassen. Je plasmareicher sie sind, desto mehr neigen sie zur Zellaufnahme. Diese Beobachtung kann man besonders dann gut machen, wenn in dem einen Lymphknoten kaum Cytophagen auzutreffen sind und in einem anderen desselben Falles sie massenhaft neben Histiocyten im Gewebe auftreten. In Bezirken, wo viele untergehende Histiocyten lagen, oder wo Nekrose überhaupt vorherrschte, wurden keine Vergleiche angestellt.

Auch in Gefässen, besonders Venen und Lymphgefässen aller erkrankten Organe, auf deren Zellgehalt Mallory (17) vielfach hinweist, überwiegen die reinen Monocyten. Cytophagen sind bisweilen garnicht vorhanden, wo reichlich Monocyten im Lumen liegen. In den peripheren Gefässen der Leber wurden Monocyten selten, in Zentralvenen häufiger neben Cytophagen angetroffen. In grossen Mengen liegen sie natürlich in Blut- und Lymphsinus. Dass nicht alle Cytophagen im Lumen auf eingewanderte Histiocyten, sondern dass ein Teil wohl auch auf gewucherte Endothelien zurückgeführt werden muss, ist oben schon erwähnt worden. In der Wand von Gefässen wurden niemals Cytophagen angetroffen. Das nimmt nicht Wunder. Cytophagen büssen ein gut Teil ihrer Beweglichkeit

als Histiocyten ein, sind ausserdem auch zu gross, um durch die engen Wandspalten gewöhnlicher Venen wandern zu können. Es muss daher angenommen werden, dass die Histiocyten, welche die Gefässwand durchdringen, erst im Lumen Blutzellen aufnehmen. Andere Cytophagen stammen aus den Sinus, aus denen sie in die Venen oder Lymphgefässe wandern.

Mallory beurteilt die Cytophagie, wie angegeben wurde, als einen Stoffwechselvorgang, der für die Erzeugung von Antitoxinen durch die Histiocyten notwendig sein soll. Dabei sind offenbar der Antigencharakter der aufgenommenen Zellen und ihr Nährwert als wichtig anzusehen. Dass die Aufnahme eines spezifischen Antigens notwendig ist, um Zellen zur Bildung eines entsprechenden Antikörpers zu veranlassen, darf wohl angenommen werden. Dass aber nur Cytophagen Fermente erzeugen sollen und reine Histiocyten nicht, muss wohl angelehnt werden. Vielmehr deuten die experimentellen Befunde über gesteigerte Fresstätigkeit durch Zellen, die mit den verschiedensten Mitteln in einen erhöhten Reizzustand gebracht waren (Siegmund), die ungemein wechselnden Formen der Cytophagie besonders die Histiocytophagie beim Typhus, das vermehrte Anftreten von Cytophagen in der Umgebung von Nekrosen darauf hin, dass die typhöse Cytophagie ein Ausdruck der erhöhten Reizbarkeit der Histiocyten, aber kein spezifischer Vorgang ist.

Das untersuchte Material stammt von 8 Fällen von Typhus abdominalis, welche im Greifswalder Pathologischen Institut unter Herrn Professor Dr. Ceelen zur Sektion kamen. Es wurden Gefrier- und Paraffinschnitte von Darm, mesenterialen Lymphhnoten, Milz, Leber und Paraffinschnitte vom Mark des Oberschenkelknochens hergestellt. Regelmässig wurde mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Giesen, Giemsa und mit Weigert'scher roter Elastica gefärbt.

Über die wichtigsten makroskopischen Befunde und einige klinische Daten sei eine Uebersicht gegeben. Für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichten ist Verf. der Medizinischen Klinik und der Frauenklinik in Greifswald zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Ceelen, der mir das vorliegende Thema überlassen, während der Arbeit vielfach Anregungen gegeben, Hilfe gewährt hat, und der auch das Referat übernommen hat, spreche ich für seine Mühewaltung meinen ganz gehorsamsten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. Metschnikoff. In Lubarsch-Ostertag. Erg. d. allg Path. usw. Bd. 1. 1898.
derselbe. Die Lehre v. d. Phagocyten u. deren experiment. Grundlagen; in Kolle-Wassermann. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Bd. 2. 1. Hälfte 1913.
2. Pfeiffer und Marx. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. S. 272. 1898.
3. Wassermann und Takaki. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 10.
4. Bieling und Isaak. Zeitschr. f. d. ges. experiment. Med. Bd. 25. (1921)
Bd. 26. (1922)
Bd. 28. (1922)
5. Siegmund. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 33. 1922-23. S. 231.
6. Neufeld und Meyer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 103. H. 3. 1924.
7. Siehe Rusenthal, Moses, Petzal. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 12.
8. Siegmund. Münchn. M. Wochenschr. 1923. Nr 1.
9. Aschoff. Erg. d. inneren Med. u. Kinderheilkunde. Bd. 26. 1924.
10. Gerlach und Finkeldey. Krankheitsforschung. Bd. 4. H. 1. 1927.
11. Kuczynski. Virchow's Archiv. Bd. 234. H. 2-3. 1921.
12. Siegmund. Verhandl. d. Dt. Path. Ges. 1923. S. 114.
13. Scheyer. Virchow's Archiv. Bd. 266. H. 1. 1927.
14. Siehe Oeller. Dt. Med. Wochenschr. 1923. Nr. 41.
15. Ceelen, Verhandl. d. Dt. Path. Ges. 1926. S. 415.
16. Gräff. Dt. Archiv f. klin. Med, Bd. 125. H. 4-6. Bd. 126. H. 1-2. 1928.

17. F. B. Mallory. The Principles of Pathologic Histology. Philadelphia and london 1923.
18. Faber. Ziegler's Beitr. Bd. 68. 1921.
19. Ascanazy. Kriegs-path. Tagung 1916. Beiheft z. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 27. S. 22. 1916.

Lebenslauf.

Als Sohn des Arztes Dr. med. Schnaase und seiner Ehefrau Grertrud geb. Arnet wurde ich, Manfred Schnaase, am 25. Februar 1903 in Christburg Westpr. geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Meine Schulbildung erhielt ich in der Volksschule später der »höheren Knabenschule« meiner Heimatstadt und dem humanistischem Gymnasium zu Elbing Ostpr. Hier bestand ich Ostern 1922 die Reifeprüfung. Danach studierte ich in Jena und Greifswald Medizin, wo ich Herbst 1924 die Vorprüfung bestand, weiter in München Jena, Greifswald, wo ich Frühjahr 1927 die Staatsprüfung ablegte. Seit dem 15. Juli 1927 bin ich bei Herrn Professor Dr. Ceelen im Pathologischen Institut der Universität Bonn als Medizinalpraktikant beschäftigt.

Fall	Alter u. Geschlecht	Krankheitsdauer	Ergriffener Darmabschnitt	Stadium d. Darmerkrankung.	Lymphknoten.	Milz (Gewichtmasse).	Leberschwellung a) Leberknötchen b)	Knochenmark.
1.	21 Jahre ♀ +	4 Wochen	Ileum++Coecum++Colon ascendens++Colon transvers++	Geschwürsreinigung.	++Schwellung d. mesenterialen + Schwellung d. peripancreatischen u. perigastrischen.	300 g 15 : 12 : 4	a) + b) 0	Hämatopoetisch i. d. oberen Hälfte d. Femur.
2.	21 Jahre ♂	18 Tage	Ileum bis unterstes Jejunum+++ > Coecum, Colon ascendens >	> Scharfe Geschwüre S markige Schwellung	++markige Schwellung d. mesenterialen, retroperitonealen.	450 g	a) + b) 00	
3.	26 Jahre ♀ +	17 Tage	Ileum, grösster Teil des Jejunum ++ Gesamter Dickdarm ++	> Alle Stadien Schwellung, Blutung, > Verschorfung d. > Lymphknötchen.	++Schwellung m Hämorrhagie d. mesenterialen u. peripancreatischen. + Schwellung d. retroperitonealen.	370 g	b) 0	
4.	49 Jahre ♀ +	19 Tage	Unteres Ileum, Ileocoecalklappe+	Geschwürsbildung.	+ Schwellung d. mesenterialen u. peripancreatischen.	260 g	b) +	Hämatopoetisch i. d. oberen Hälfte d. Femur.
5.	15 Jahre ♂	8 Wochen	Unteres Ileum, Coecum, Colon ascendens. Colon transvers, Colon descendens Ileum.	> Abheilung, kleine Geschwüre. > MarkigeSchwellung	++ Schwellung d. mesenterialen	250 g	b) 00	
6.	25 Jahre ♂	6½ Wochen	Unteres Ileum, Coecum ++ unteres Ileum, Coecum >	> Vernarbende Geschwüre Markige Schwellung, beginnende Verschorfung.	Schwellung d. mesenterialen.	500 g	a) ++	Hämotopoetisch i. d. oberen Hälfte d. Femur.
7.	29 Jahre ♀ +	?	UnteresIleum, Ileocoecalklappe+	Geschwürsbildung z. T. Verschorfung.	+++ Schwellung d. mesenterial.	+++ Schwellung	b) +	Hämatopoetisch i. d. oberen Hälfte d Femur.
8.	39 Jahre ♂	18 Tage	Ileum, unteres Jejunum ++	Markige Schwellung, Schorf Geschwürsbildung.	Schwellung d. mesenterialen.	+++ Schwellung.	b) 00	

Zeichenerklärung: ⊖ (keine) + (mässig) ++ (stark) +++ (sehr stark) 0 (vereinzelt) 00 (zahlreich) S (beginnend).

Fall.	Lungen	Harnapparat.	Herz.	Sonstiges.	Leucocytenzahl.	Blutbild.	Agglutinationstiter.	Bazillen im Blut a), im Stuh', Urin b)
1.	+++eitrige Bronchitis. Confluierende Bronchopneumonie bei der Unterlappen mit Pleuritis.	+++Schwellung d.Nieren Thrombose einzelner Nierenvenenäste.	Schlaff, dilatiert		3100	Neutroph. 69 Lympho. 28 Mono 3	1 : 6400 (+) 1 : 12800 (±)	a) <
2.	Eitrige Bronchitis vereinzelt bronchopneumonische Herde.	Schwellung d. Nieren.	Hypertrophie Leichte Dilatation.	Blutung ins Ileum. 200 ccm Blut im Bauch. ⊖ Perforationsöffnung.	8500	Neutroph. 68 Lympho. 27 Mono. 5	1 : 400 (+) 1 : 800 (±)	a) ⊖ b) ⊖
3.	+ Bronchitis	+ Schwellung d. Nieren. + Urocystitis.		Wachsige Degeneration d. Rectusmuskulatur. Rectushaematom.	2900	Neutroph. 73 Lympho. 26 Mono. 1	1 : 6400 (±)	a) < a) ⊖
4.	++eitrige Bronchitis. Anschoppung beider Unterlappen.	++chronische Urocystitis mit Blutungen.	Schlaff, dilatiert.	++ Blutung i. d. Dickdarm. Thrombose d. l. Vena iliaca m. Embolie i. d l. Art. pulmonalis.	4900	Neutroph. 79 Lympho. 18 Mono. 3	1 : 3200 (+)	
5.	Schleimig-eitrige Bronchitis.	Acute haemorrhag. Nephritis.++Schwellung d. Nieren.++haemorrhagische Urocystitis.		Käsig-kalkige Tbc. d. tracheobronchialen u. Hiluslymphknoten. Primärherd i. d. Lunge Appendektomie.	7600 5900 3200	Mono 5% Mono 2% Mono ⊖	1 : 400 (+) 1 : 1600 (+) 1 : 3200 (±)	a) < b) ⊖ b) im Stuhl > Paty a)⊖b) Urin <
6.	Hühnereigrosser, haemorrhagischer Infarkt i. lk. Unterlappen. Mehrere kirschgrosse im r. Unterlappen.			Mehrere Geschwüre im Rektum ++ subpleurale Blutungen.	7400 6800	Mono 3% Mono ⊖	1 : 400 (+) 1 : 800 (±)	a) ⊖ b) ⊖
7.				xx Blutung i. d. Darm. xx Anämie von Lungen, Adern, Leber.	4400			
8.	xx eitr. haemorrhagische Bronchitis. Bronchopneumonieherde im r. Unterlappen.	Multiple Abscesse in beiden Nieren. Pyelitis ++ eitrig haemorrhagische Urocystitis		Angina lacunaris.	6000	Neutroph. 79 Lympho. 17 Mono 4	1 : 16000 + 1 : 32000 ⊖	a)⊖ b) <

Zeichenerklärung: ⊖ (keine) + (mässig) ++ (stark) +++ (sehr stark) <
(vorhanden) (+) = positiv (+) = +.